

del 25 ottobre 1992) ribadisce che l'ISS "svolge attività di ricerca scientifica ai fini della tutela della salute pubblica" (comma *a*) e, per quanto concerne più specificamente gli aspetti ambientali:

- "esercita attività di consulenza in campo ambientale per quanto attiene alla salute pubblica" (comma *b*);

- "esegue, nei casi previsti dalle leggi, accertamenti ispettivi, controlli di Stato e controlli analitici" (comma *d*; una parte consistente di questa attività, secondo l'esperienza corrente, riguarda l'ambiente);

- "compie accertamenti ed indagini di natura igienico-sanitaria in relazione all'assetto territoriale, aria, acqua, luoghi di lavoro" (comma *e*);

- "... elaborazione ed aggiornamento di norme per l'uso di sostanze e preparati chimici in agricoltura" (comma *f*, ultimo periodo);

- ed infine, "appronta ed aggiorna periodicamente l'inventario nazionale delle sostanze chimiche e preparati corredati dalle caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente" (comma *n*).

E' da sottolineare che l'ISS, oltre ad attuare continue e proficue collaborazioni con il Ministero dell'Ambiente, in diversi settori di comune interesse, e con varie regioni relativamente alle problematiche di cui trattasi, svolge anche specifici e importanti compiti nell'ambito dell'Unione europea, dell'OMS, dell'IPCS, dell'UNEP, dell'OCSE e di altri organismi internazionali per quanto concerne l'attività di ricerca e controllo relativamente ai rischi chimici e ambientali in genere per la salute pubblica.

Da queste evidenti considerazioni deriva che il ruolo dell'ISS è definito nei termini di ricerca sperimentale e teorica, consulenza e controllo di Stato per quanto concerne la prevenzione dei rischi per la salute connessi con l'ambiente. Questo si concretizza nell'identificazione, caratterizzazione e valutazione qualitativa e quantitativa dei fattori di rischio ambientale per la salute umana, di tipo chimico,

fisico e biologico, e dell'esposizione umana a tali fattori. Non c'è dubbio che l'ISS, sulla base dell'esperienza acquisita e maturata nell'arco di decenni e dei risultati ottenuti nell'ambito dei due progetti quinquennali "Ambiente" (1984-1988 e 1991-1995) rappresenta tuttora, in sede nazionale, l'ente capace di affrontare nel modo più globale e multidisciplinare il delicato e complesso rapporto tra salute e ambiente. Ne consegue che l'ISS deve continuare a sviluppare, e in vari casi ampliare, le sue attività per quanto attiene alle seguenti aree: a) tossicologia ambientale nella sua componente biologica; b) tossicologia ambientale nella sua componente chimica; c) effetti sulla salute delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti; d) epidemiologia ambientale; e) misure, monitoraggio e stima dell'esposizione umana a fattori di rischio chimico, fisico e biologico; f) supporto metodologico alle strutture pubbliche nazionali, regionali e periferiche; g) valutazioni qualitative e quantitative di rischio; h) predisposizione di informazione aggiornata e informatizzata sui rischi ambientali.

**Progetto
Farmaci**
Coordinatore:
Marino Massotti

Il progetto "Farmaci" comprende l'attività di ricerca svolta presso l'Istituto nei laboratori di Farmacologia, Chimica del farmaco, Biochimica clinica ed Immunologia. Si divide in sette sottoprogetti, per un totale di 33 linee di ricerca.

I primi due sottoprogetti, "Studio dell'invecchiamento cerebrale e di modelli sperimentali delle demenze senili" e "Farmacologia previsionale", riguardano prevalentemente la validazione di alcuni modelli sperimentali utilizzati nella selezione di farmaci attivi nei riguardi di patologie a carico del sistema nervoso centrale (il primo sottoprogetto è interamente dedicato alle patologie neurodegenerative), cardiovascolare e respiratorio e delle malattie intestinali croniche. In una linea di ricerca si affronta il problema della validazione dei modelli teorici utilizzati per definire i

meccanismi molecolari di interazione legando-recettore-sistema di trasduzione.

Il terzo sottoprogetto, "Struttura, attività dei farmaci", è rivolto alla valutazione del rapporto fra struttura ed attività dei farmaci con la selezione di alcuni composti sia di sintesi che di estrazione dalle piante, aventi potenziale attività farmacologica. Il quarto sottoprogetto, "Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci", riguarda la validazione dei metodi utilizzati per il controllo di qualità dei vari principi attivi e del prodotto finito, utili per la definizione di linee guida nazionali ed internazionali, e per la revisione delle analisi della Farmacopea ufficiale.

Il quinto sottoprogetto, "Abuso di droga e tossicodipendenze", è rivolto alla valutazione degli interventi nel settore delle tossicodipendenze, con un contributo all'ottimizzazione dell'applicazione dei protocolli terapeutici e diagnostici e delle valutazioni prognostiche e, inoltre, comprende studi epidemiologico-statistici al fine di predisporre i temi per i progetti nell'ambito dell'Osservatorio europeo sulla droga.

Il sesto progetto, "Farmacocinetica", riguarda una serie di studi svolti ad approfondire le conoscenze sui processi di metabolizzazione dei farmaci, sulle variabili farmacocinetiche nella popolazione e sul dosaggio dei farmaci utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson.

Il settimo sottoprogetto, "Immunofarmacologia", ha contribuito ad approfondire le conoscenze sui modelli sperimentali per lo studio dell'attività immunomodulante dei farmaci antiretrovirali, antiepilettici e di alcune droghe da abuso.

Il progetto "Patologia infettiva" ha visto confermata l'elevata produttività scientifica già profilatasi negli anni precedenti, sia a livello qualitativo che quantitativo. E' articolato in 7 sottoprogetti con 59 linee di ricerca.

Progetto
Patologia infettiva
Coordinatore:
Gianfranco Donelli

Nell'ambito del sottoprogetto "Biologia e genetica molecolare", risultati di particolare interesse hanno riguardato la struttura fine dei cromosomi in *Plasmodium*; l'identificazione di particolari sequenze genomiche correlate alla neurovirulenza dei virus poliomielitici; l'osservata persistenza dei virus influenzali di tipo A nel suino, associata a variabilità antigenica; l'identificazione, nel campo delle ricerche sull'HIV, di un genoma difettivo e interferente e la descrizione di un'alterazione della funzionalità delle cellule gliali indotta dall'interazione con la g120 virale.

Tra i principali risultati del sottoprogetto "Epidemiologia dell'AIDS", vanno segnalati alcuni studi di notevole rilievo a cominciare da quello che ha visto il contributo di ricercatori dell'Istituto nell'ambito del Gruppo di studio europeo sull'AIDS, relativo alle differenze di sopravvivenza riscontrate in pazienti europei nel decennio 1979-1989; nel quadro dello studio italiano sulla sieroconversione è stata altresì studiata la progressione della malattia in 854 tossicodipendenti eterosessuali di ambedue i sessi; uno studio condotto in collaborazione con l'OMS ha riguardato poi la prevalenza dell'infezione da HIV e la frequenza di comportamenti a rischio in tossicodipendenti sotto trattamento e non di cinque città italiane; uno studio caso-controllo ha valutato, inoltre, il trattamento con metadone quale fattore determinante di riduzione del rischio di infezione da HIV tra i tossicodipendenti; di indubbio rilievo scientifico-sanitario, infine, i dati raccolti nell'ambito del sistema italiano di sorveglianza delle infezioni sessualmente trasmesse.

Il sottoprogetto "Immunomodulatori, citochine e chemioterapia" ha contribuito anch'esso assai efficacemente allo sforzo di ricerca sull'AIDS con una serie di studi di elevato interesse applicativo: dalla valutazione clinico-micologica del fluconazolo nella profilassi secondaria della candidiasi esofagea in pazienti con AIDS; alla dimostrazione del ruolo protettivo dell'interleukina-2 nei riguardi dei fenomeni apoptotici cui vanno incontro le cellule infettate da HIV; alla comparazione delle prognosi a lungo termine di pazien-

ti con AIDS trattati e non con zidovudina; alla evidenziazione del ruolo dell'interferon-beta endogeno nella restrizione della replicazione di HIV in monociti-macrofagi umani. Di notevole interesse, sempre nello stesso sottoprogetto, sono risultate, inoltre, le ricerche sulle infezioni micotiche in altri ospiti immunocompromessi quali i pazienti neutropenici.

Dal sottoprogetto "Meccanismi di trasmissione dell'infezione" sono stati ottenuti dati di notevole rilievo diagnostico-epidemiologico quali quelli riguardanti la prevalenza delle infezioni da leptospira nella popolazione italiana; quelli relativi a incidenza e fattori di rischio in Italia per l'epatite acuta non-A, non-B e per l'epatite B nei bambini, nel personale sanitario e nei militari; quelli riguardanti lo studio dell'impatto delle infezioni da HIV nelle aree italiane endemiche di leishmaniosi viscerale e l'applicazione di nuovi regimi terapeutici per il trattamento delle leishmaniosi umane e animali; i dati sull'anofelismo residuo in Italia, con particolare riferimento alle regioni centro-meridionali, e più in generale i "trends" epidemiologici della malaria nel nostro paese; e, infine, in un settore di indubbio rilievo sanitario, anche per le pesanti implicazioni economiche, i dati epidemiologici relativi ai fattori di rischio, nelle unità di chirurgia e terapia intensiva, per le infezioni associate ai cateteri venosi centrali.

Nell'ambito del sottoprogetto "Meccanismi di virulenza" la tematica delle infezioni associate ai cateteri intravascolari è stata ulteriormente affrontata sul piano clinico-sperimentale, attraverso indagini microbiologiche ed ultrastrutturali su cateteri espuntati da pazienti ospedalizzati, volte ad individuare i fattori favorenti la colonizzazione microbica dei cateteri stessi. Di notevole interesse ed attualità nell'ambito dello stesso sottoprogetto sono stati, inoltre, gli studi sull'associazione tra sindrome emolitica uremica ed infezione da ceppi di *Escherichia coli* produttori di verocitotossina; sul meccanismo d'azione di alcune nuove esotossine prodotte da differenti batteri intestinali, sia aerobi che anaerobi; sulle tossinfezioni alimentari da *Salmonella*

enteritidis; sulle coinfezioni rotavirus-poliovirus, sulle enteriti acute infantili da rotavirus e sul loro trattamento tramite somministrazione di immunoglobuline per via orale; e, infine, sull'attività *in vitro* di sei antibiotici intracellulari nei riguardi di ceppi di *Legionella pneumophila* isolati dall'uomo.

Il sottoprogetto "Modelli animali", in cui sono state convogliate tutte quelle ricerche per le quali era necessaria la messa a punto o la disponibilità di un idoneo modello sperimentale, ha prodotto anch'esso alcuni brillanti risultati che vanno dalla prima descrizione di un effetto enterotossico di *Cryptosporidium* sull'intestino umano; alle prospettive di profilassi vaccinale e trattamento farmacologico delle vaginiti da *Candida*, aperte dagli interessanti dati ottenuti impiegando un modello murino; alla definizione delle proprietà immunobiologiche di anticorpi monoclonali murini anti-*Brucella*. Di notevole interesse per le loro ricadute pratiche sono stati: 1) lo sviluppo del modello sperimentale di infezione con il SIV (virus collegato all'HIV) in scimmie (*Macaca fascicularis*) e gli studi condotti per valutare l'efficacia di preparazioni vaccinali e 2) l'impiego del modello Marmotta-hepadnavirus per lo studio di carcinomi epatici legati all'infezione con il virus dell'epatite B.

Le "Tecniche diagnostiche avanzate" sono l'oggetto del settimo sottoprogetto che annovera tra i suoi risultati di maggior rilievo la messa a punto di tecniche immunodiagnostiche avanzate per l'echinococcosi, le *Trichinelle*, la *Leishmania* e l'encefalopatia spongiforme bovina e di un saggio di citotossicità per la rilevazione di ceppi enterotossigenici di *Bacteroides fragilis*, nonché la caratterizzazione di varianti del virus dell'epatite C e di nuovi virus epatitici. Di notevole rilievo sono anche gli studi per l'ottimizzazione delle tecniche di monitoraggio della carica virale da HIV in corso di terapia.

Particolare menzione merita infine il "Progetto pertosse", aggiunto nel 1992, che ha avuto lo scopo di valutare comparativamente due nuovi vaccini acellulari e un vaccino conven-

zionale a cellule intere contro la pertosse. Tale progetto, avviato nel 1992 con la sponsorizzazione del NIAID-NIH statunitense, ha rappresentato il primo studio randomizzato e controllato per la valutazione dell'efficacia di un vaccino condotto nel nostro paese, e ha riguardato una coorte di 15.601 bambini. Nel 1995 è stata completata la valutazione dei dati relativi alla sicurezza, immunogenicità ed efficacia assoluta dei vaccini studiati.

Progetto
Patologia non infettiva
Coordinatore:
Cesare Peschle

Il progetto è articolato complessivamente in 67 linee di ricerca suddivise, per affinità di tematica e/o di approccio metodologico, nell'ambito di dieci sottoprogetti: 1) Fisiopatologia cellulare; 2) Immunologia; 3) Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo; 4) Malattie cardiovascolari e degenerative; 5) Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo; 6) Meccanismo d'azione di agenti con attività anti-tumorale; 7) Progettazione e valutazione di tecnologie biomediche; 8) Biologia e fisiopatologia comportamentale; 9) Neurobiologia; 10) Epidemiologia delle malattie cronico-degenerative.

Pur non essendo possibile analizzare in dettaglio i contributi più significativi offerti da ciascun sottoprogetto, è opportuno sottolineare che tutti i sottoprogetti hanno offerto pubblicazioni di rilievo, lungo le linee programmatiche previste, in alcuni dei settori più importanti ed attuali della ricerca biomedica.

In base ad un'analisi delle pubblicazioni in riviste scientifiche di elevato prestigio internazionale (prodotte *in toto* o almeno in parte significativa presso il nostro Istituto), possono essere menzionate le indagini su:

a) le basi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi, con riferimento alla metodologia innovativa per la purificazione dei progenitori emopoietici, alla loro differenziazione/maturazione unilinea *in vitro* (eritroide, granulocitica, monocitica o megacariocitica) e all'espressione/funzione di

taluni fattori trascrizionali basilari (tra cui GATA-1, GATA-2, TAL-1) e di retinoblastoma (Rb 105) durante il differenziamento emopoietico unilinea (sottoprogetti 1, 3 e 6);

b) le basi molecolari della leucemia acuta promielocitica, con sviluppo di un modello di linea cellulare per lo studio delle funzioni biologiche della proteina chimerica PML/RAR α , specifica di questa forma di leucemia (sottoprogetto 1);

c) i meccanismi molecolari di controllo dell'espressione dei geni del recettore della transferrina e della ferritina H (sottoprogetto 1);

d) gli aspetti di base della biologia delle cellule dendritiche, con particolare riferimento all'analisi dei meccanismi coinvolti nella presentazione dell'antigene (sottoprogetto 2);

e) l'espressione delle Hb embrionali e la regolazione *in vitro* della sintesi di Hb fetale da ligando di c-kit (sottoprogetto 3);

f) i modelli sperimentali per lo studio della patogenesi della cirrosi epatica (sottoprogetto 4);

g) il ruolo fondamentale dei geni omeotici (HOX) nello sviluppo embrionale e nella proliferazione/differenziazione delle cellule emato-linfoidi adulte (sottoprogetto 5);

h) il modello innovativo delle "caveole" della membrana cellulare nella transduzione del segnale (sottoprogetto 5);

i) modelli sperimentali di immunoterapia delle neoplasie mediante citochine (IL-1 β +IL-2, IL-6+IL-1 β , IFN α o β) (sottoprogetti 5 e 6);

l) il differenziamento di cellule leucemiche e di progenitori emopoietici umani normali con induttori chimici del differenziamento (in particolare acido retinoico e vitamina D3) (sottoprogetto 6);

m) i biomateriali innovativi per protesi ossee (sottoprogetto 7);

n) la funzione del fattore di crescita neuronale e del suo recettore nel controllo di reazioni comportamentali (sottoprogetto 8);

o) lo sviluppo embrionale degli astrociti umani e la capacità di queste cellule di produrre citochine ad azione sul sistema linfo-emopoietico, con particolare enfasi sui possibili riflessi fisiopatologici di queste osservazioni (sottoprogetto 9);

p) l'attività biologica di costituenti proteici della mielina e di molecole di adesione specifiche del sistema nervoso centrale sulla proliferazione delle cellule di Schwann e sul fenotipo tumorale (sottoprogetto 9);

q) i neurotrasmettitori e i relativi recettori, con particolare enfasi sull'analisi di nuove forme di recettori del glutammato e della loro distribuzione nel sistema nervoso centrale (sottoprogetto 9);

r) le relazioni epidemiologiche esistenti fra livello del colesterolo, pressione arteriosa diastolica e insorgenza di ictus cerebrale (sottoprogetto 10).

Progetto
Pianificazione e valutazione
dei servizi sanitari
Coordinatore:
Pier Luigi Morosini

Il principale obiettivo di questo progetto è quello di promuovere ricerche di tipo applicativo capaci di dare un contributo positivo al miglioramento tecnico-scientifico e manageriale del sistema sanitario nazionale.

I sottoprogetti in cui si suddivide sono: 1) La salute nel settore materno infantile; 2) La qualità dell'assistenza sanitaria; 3) Emodialisi; 4) L'abuso di sostanze psicotrope: l'alcool e le sostanze stupefacenti; 5) Valutazione epidemiologica della sicurezza degli ambienti di vita; 6) Valutazione della qualità delle prestazioni in biochimica clinica e citoistopatologia; 7) Salute mentale e anziani: valutazione di qualità ed epidemiologia.

Tra i principali risultati ottenuti vanno segnalati:

- l'istituzione del registro italiano della procreazione medico-assistita, che ha tra l'altro accertato che dei cicli FIV e GIFT il 45% è esitato in aborto spontaneo; delle gravidanze concluse i due terzi hanno richiesto un parto cesareo e il 30% è stato un parto gemellare;

- la continuazione delle analisi dell'interruzione volontaria di gravidanza, che ha permesso di constatare la stabilizzazione degli aborti ripetuti e una riduzione del tasso di aborto di donne con figli, il che porta ad orientare i programmi di prevenzione verso le coppie che si sposano in giovane età e gli/le adolescenti;
- la consolidazione del registro nazionale degli ipotiroidi congeniti;
- la promozione e la valutazione della vaccinazione antimorbillo che ha permesso di evitare circa un milione di casi di morbillo e, conseguentemente, migliaia di complicanze anche con notevoli risparmi economici;
- la messa a punto del sistema di pagamento prospettivo delle prestazioni ospedaliere noto come DRG (Diagnostic Related Groups) e una prima analisi dei dati relativi al fine di valutare non solo l'efficienza, ma anche la qualità degli interventi ospedalieri (ricoveri tardivi, ricoveri ripetuti, ecc.);
- la dimostrazione che il livello di osteocalcina è il miglior indicatore precoce degli squilibri nel metabolismo del calcio che accompagnino l'emodialisi;
- la dimostrazione che il numero di tossicodipendenti segnalati dai servizi pubblici, almeno per la dipendenza da oppiacei, corrisponde alla maggior parte dei tossicodipendenti esistenti;
- la conferma che la scolarità elevata rappresenta un fattore "preventivo" nei confronti dei vari tipi di tossicodipendenti;
- l'effettuazione regolare di indagini sull'uso dei dispositivi obbligatori di sicurezza nelle zone urbane (casco, cinture di sicurezza) che mettono in rilievo l'uso insufficiente del casco da parte dei ciclomotoristi (20%) e delle cinture di sicurezza da parte degli automobilisti (25%);
- la standardizzazione di un etilometro tascabile per l'indagine sul campo dei livelli alcolici;
- la definizione di un protocollo di studio dell'handicap

infantile conseguente a vari fattori di rischio;

- la messa a punto di un sistema di analisi statistica flessibile (orientata dal cliente) per i dati di mortalità da incidenti;

- la messa a punto di un programma di controllo di qualità esterno della determinazione di metalli in traccia nei liquidi biologici; al programma partecipano centinaia di laboratori e va segnalata la gestione estremamente rapida di flussi di informazioni mediante consegna dei risultati al centro di coordinamento dell'ISS e restituzione delle analisi statistiche via modem;

- l'effettuazione di un progetto sperimentale di controllo di qualità interlaboratori in citologia da "screening";

- lo sviluppo e la validazione di strumenti facilmente utilizzati nelle attività di routine dei servizi di salute mentale per la valutazione degli esiti (l'efficacia nella pratica) degli interventi; sono stati, in particolare, elaborati strumenti per la valutazione di esito e di processo del "counselling" pre-post test HIV;

- la diffusione e la valutazione dell'approccio psico-educativo alle famiglie con un membro affetto da disturbo psichiatrico grave, nella versione di Ian Falloon;

- l'effettuazione di studi di prevalenza nella popolazione generale dei disturbi psichiatrici e delle loro relazioni con l'utilizzo dei servizi;

- l'effettuazione di un grosso studio di "follow-up" degli alcolisti inseriti nel programma CAT (Club degli Alcolisti in Trattamento);

- la predisposizione di strumenti (manuali di standard e guida alla visita) per l'effettuazione di visite di accreditamento tra pari (accreditamento volontario o di eccellenza, da tener distinto dall'accreditamento autorizzativo ex DL 517/1993), soprattutto per le RSA per anziani, ma anche per i servizi di salute mentale.

**Progetto
Sicurezza d'uso
degli alimenti**
Coordinatore:
Angelo Stacchini

Il progetto è stato formulato sia col fine di individuare, controllare e ridurre i rischi sanitari (e secondariamente tecnologici) cui possono dar luogo gli alimenti (intesi come materie prime e come prodotti di trasformazione), che col fine di valutare in modo più puntuale alcuni aspetti del rapporto tra nutrienti e stato di salute.

Il progetto si articola in tre sottoprogetti; per ciascuno di essi, nell'impossibilità di tener conto di tutte le problematiche note nei rispettivi settori e quindi di un approccio globale, sono stati focalizzati alcuni temi di particolare rilievo sanitario, ritenuti prioritari dai ricercatori del settore.

Il primo sottoprogetto (Alimenti e ambiente) fa riferimento alle possibili sorgenti di contaminazione ambientale quali fattori di rischio sanitario. A tal proposito, sono stati raggiunti interessanti risultati nelle diverse linee di ricerca, tali da suscitare spunti per ulteriori sviluppi di ricerca.

Il secondo sottoprogetto (Alimenti e tecnologie) è invece relativo alle fonti di contaminazione implicate nei processi tecnologici di produzione e trasformazione. Particolare menzione deve essere fatta per i risultati ottenuti nello studio di tecnologie non convenzionali o comunque non sufficientemente studiate.

Il terzo sottoprogetto (Alimenti e nutrizione) afferisce alle problematiche nutrizionali. Tale sottoprogetto ha avuto obiettive difficoltà per la sua completa realizzazione, a causa dell'impossibilità di poter disporre pienamente delle risorse inizialmente previste. Tuttavia sono stati realizzati alcuni obiettivi e formulate alcune indicazioni che potranno trovare adeguato sviluppo in successivi programmi di ricerca.

**Progetti di ricerca finanziati
sul Fondo sanitario nazionale**

**Progetto
Controllo
della leishmaniosi viscerale
in Italia**
Responsabile scientifico:
Giancarlo Majori

L'Istituto ha avviato dal 1993, secondo quanto disposto dall'art. 12 del DLvo n. 502/1992 e successive modifiche ed integrazioni, le procedure per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale.

Si riporta un breve rendiconto dei progetti di ricerca pluriennali approvati dal Comitato amministrativo, dopo essere stati presentati e discussi nell'ambito del Consiglio dei Direttori di laboratorio e, successivamente, dal Comitato scientifico dell'Istituto.

I suddetti progetti sono stati già avviati nel 1995 o sono in una fase di avvio nell'anno in corso.

Le attività nell'ambito del progetto hanno riguardato:

1) *Sorveglianza della leishmaniosi viscerale umana.* Il monitoraggio attivo su tutto il territorio campano ha permesso la diagnosi e il trattamento precoce di 67 casi della malattia, dei quali 35 pediatrici. Oltre la metà si è verificata nella fascia dei comuni vesuviani. Mentre non vi sono stati casi tra soggetti HIV-positivi, è stato diagnosticato un caso in un adulto epatotrapiantato.

2) *Trattamento farmacologico della leishmaniosi viscerale umana in 3 Centri clinici di referenza.* E' stato ultimato il follow-up di 76 pazienti immunocompetenti ricoverati presso il reparto di pediatria e due reparti di malattie infettive, trattati con diversi dosaggi di amfotericina B liposomiale. Di questi, 38 (fra cui 22 bambini) sono stati trattati con 3 mg/kg per 6 giorni. Tale gruppo è stato ampliato con ulteriori 38 pazienti, soprattutto pediatrici, attualmente in corso di follow-up. Con tale dosaggio, l'efficacia è stata finora del 99%, la tollerabilità del 100%.

3) *Trattamento farmacologico del serbatoio canino.* Per la valutazione di nuovi presidi terapeutici da applicare sul serbatoio canino, sono stati trattati 13 cani affetti da leishmaniosi sintomatica con dosi crescenti di AmBisome. Il

follow-up è stato di 1 anno. Uno di 3 cani trattati con la dose più alta (15 mg/kg) è stato curato con successo. E' stato condotto per la prima volta un "trial" comparativo randomizzato per l'efficacia degli antimoniali (Sb) e dell'amminosidina (AS), da soli o in combinazione, in cani sintomatici. Sono stati trattati 32 soggetti (11 con Sb, 10 con AS, 11 con Sb + AS), con follow-up di 6 mesi. L'associazione di Sb + AS ha ottenuto il punteggio migliore per ciò che riguarda efficacia clinica, numero di recidive, riduzione della carica parassitaria e dei titoli anticorpali.

4) *Studio eco-epidemiologico sui vettori di leishmaniosi.* Durante un'intera stagione di trasmissione (giugno-ottobre) è stato condotto uno studio eco-epidemiologico sul flebotomo vettore di leishmaniosi viscerale in Campania, *Phlebotomus perniciosus*. Lo studio è stato condotto in tre focolai della malattia umana e canina. Sono state prese in considerazione differenti aree (urbana, peri-urbana e rurale) e siti (domestico, peri-domestico e selvatico). Sono stati catturati in totale 2.773 flebotomi, di cui 1.788 (64,5%) nel focolaio di Ercolano, 415 (15%) in quello di Ischia e 570 (20,5%) in quello di Maddaloni. Sono state identificate 4 specie di cui 3 del genere *Phlebotomus* (*perniciosus*, *mascittii* e *papatasi*) e una del genere *Sergentomyia* (*minuta*). La specie catturata in maggior numero è stata *P. perniciosus* (66,2%), seguita da *S. minuta* (33,2%), mentre meno abbondanti sono state *P. mascittii* e *P. papatasi* (0,4 e 0,2% rispettivamente).

Le catture di *P. perniciosus* si sono ripartite come segue: 27% in zona urbana, 26,8% in zona peri-urbana e 42,2% in zona rurale. La specie è risultata essere largamente diffusa nei diversi ambienti studiati, con il 33% delle catture in ambiente domestico, il 47,7% in ambiente peri-domestico e il 19,3% in ambiente selvatico. Il numero di flebotomi/m² di trappola non ha mai raggiunto valori elevati. La più alta densità è stata osservata ad Ercolano ai primi di agosto con 67,5 flebotomi/m².

In merito alle prospettive future, il progetto si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

1) *Mantenimento del sistema di sorveglianza medica.* Poiché è stato rilevato che nel corso del programma si sono verificati nuovi focolai di leishmaniosi viscerale, dei quali uno in forma epidemica, si rende necessario monitorare costantemente il territorio per modulare, se ritenuto opportuno, la componente operativa del progetto riportata al punto 2. La sorveglianza medica si avvarrà del sistema integrato tra centri medici di referenza, Osservatorio epidemiologico regionale e Laboratorio di parassitologia dell'ISS.

2) *Controllo della leishmaniosi canina in tre focolai campione.* Sono stati individuati tre focolai, sufficientemente circoscritti, situati nell'area endemica circumvesuviana. In questi siti, compresi nei comuni di S. Anastasia, Pollena, Massa di Somma e S. Sebastiano, si sono verificati negli ultimi mesi 12 casi di leishmaniosi viscerale umana. Tutti i cani di proprietà e, laddove possibile, cani randagi e rinselvaticati, verranno esaminati sierologicamente e parassitologicamente per *Leishmania*. I soggetti riscontrati positivi saranno sacrificati oppure trattati farmacologicamente secondo i protocolli derivati dalle ricerche svolte nell'ambito del progetto. Oltre al monitoraggio della malattia nell'uomo, la popolazione canina servirà essa stessa da indicatore sulle eventuali modificazioni dell'intensità di trasmissione prodotte dalle misure di controllo. A questo proposito, uno studio prospettico sull'incidenza annuale d'infezione verrà condotto su apposite coorti di soggetti. Le attività prevedono l'utilizzo di personale veterinario a contratto a tempo pieno con sede presso l'Istituto zooprofilattico sperimentale del Mezzogiorno.

3) *Studio di interazione parassita/vettore.* Precedenti ricerche hanno messo in evidenza la peculiarità genetica dei ceppi di *Leishmania infantum* coinvolti nell'accensione di focolai epidemici in Campania, ceppi che non hanno riscon-

tro in nessun altro focolaio mediterraneo. L'ipotesi più probabile è che si sia operata una selezione operata da un'interazione del parassita con le popolazioni locali di *Phlebotomus perniciosus* identificate come vettori della malattia nella regione. Lo studio prevede indagini biomolecolari su tale popolazione di ditteri e l'effettuazione di test di suscettibilità alle infezioni omologhe sperimentali, utilizzando come controllo ceppi del parassita e colonie di flebotomi da altri focolai mediterranei di leishmaniosi viscerale.

Progetto
Epatite virale
Responsabile scientifico:
Paola Verani

Il progetto "Epatite virale" è stato messo in atto dall'Istituto Superiore di Sanità con la finalità di promuovere e coordinare, a livello nazionale, le ricerche nel campo dei virus dell'epatite e delle infezioni ad esse correlate.

Sono stati presi in considerazione i differenti aspetti epidemiologici, virologici e patogenetici attualmente rilevanti ai fini della diagnosi, della profilassi e della terapia di tali infezioni, data la notevole importanza che esse rivestono, dal punto di vista della sanità pubblica in Italia, per l'elevata incidenza (10.000 casi/anno) e per la presenza di un elevato tasso di cronicità e di complicanze (cirrosi, epatocarcinoma). La mortalità per malattia cronica del fegato è stimata di 10.000 casi/anno.

Nell'ambito della diagnosi e profilassi delle epatiti virali sono rilevanti le ricerche atte ad individuare prodotti e metodi specifici ed efficienti, in considerazione del notevole sviluppo tecnologico in atto in tali settori e per l'apporto derivante dallo sviluppo delle conoscenze di biologia molecolare e dai nuovi approcci biotecnologici.

Nuovi agenti virali con specifico target epatico (Hepacivirus) sono stati identificati come frutto delle ricerche relative agli ultimi anni. Per tali virus sono da definire le caratteristiche strutturali e patogenetiche e il ruolo nell'ambito delle infezioni epatiche tuttora non caratterizzate eziologicamente e definibili come Non A, B, C, D, E.

Obiettivi specifici del progetto sono: migliorare le conoscenze sulla modalità di trasmissione per i virus a trasmissione parenterale; individuare specifiche misure di prevenzione non immunitaria; migliorare la copertura vaccinale anti-HBV dei gruppi a rischio; migliorare le conoscenze sulla struttura e la biologia di nuovi virus epatitici; migliorare le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione virale; sviluppo e controllo di metodi di identificazione e caratterizzazione dei marcatori di infezione virale, loro evoluzione e significato diagnostico e prognostico.

Il progetto è stato articolato in:

a) una sezione che include attività di sorveglianza epidemiologica delle epatiti virali acute (SEIEVA);

b) una sezione comprendente studi coordinati dell'Istituto Superiore di Sanità sull'epidemiologia e sulla prevenzione delle infezioni a trasmissione parenterale e sul controllo delle vaccinazioni anti-epatite B;

c) una sezione relativa allo studio dell'eziopatogenesi virale; tale sezione ha previsto una prima fase di attuazione mediante l'effettuazione di un "Call for proposal" a livello nazionale con lo scopo di aggregare specifiche competenze e di identificare centri preferenzialmente operanti nel campo della ricerca biologica e clinica sui virus epatitici.

La fase attuativa del progetto di ricerca è iniziata nella seconda metà del 1995.

Per quanto concerne la sezione di epidemiologia sono state svolte le seguenti attività:

1) E' stato preparato il protocollo per lo studio sul rischio di infezione da virus dell'epatite di tipo B e C a seguito di interventi chirurgici. Questo studio si svolgerà negli ospedali dell'Azienda sanitaria di Benevento.

2) E' stato preparato il protocollo per la valutazione del rischio di infezione in ambiente odontoiatrico. E' iniziata la raccolta dei dati in alcuni ospedali per la valutazione della

copertura vaccinale del personale sanitario. Tale studio è svolto con la collaborazione dell'Azienda sanitaria di Napoli 1.

3) E' iniziato il lavoro per la stesura del protocollo relativo al rischio di infezione da HCV nei centri di dialisi in collaborazione con il Dr. Ippolito dell'Istituto "Spallanzani" di Roma, che avrà il compito del coordinamento operativo di questo programma.

Per quanto concerne la sezione "Eziopatogenesi e diagnosi" è stato espletato un bando dal titolo: "Epatite virale. Programma: Eziopatogenesi e diagnosi" che ha incluso i seguenti obiettivi di ricerca: a) caratterizzazione strutturale e biologica di virus di recente identificazione e di varianti virali; b) patogenesi dell'infezione virale persistente di virus epatitici; c) marcatori di infezione da virus epatitici in particolari categorie di pazienti.

Sono pervenute entro i termini di scadenza 82 proposte. L'attuazione del bando ha globalmente messo in evidenza un elevato livello tecnico-scientifico delle proposte pervenute che hanno avuto un buon parere da parte dei "referees" italiani e stranieri nel 78% dei casi.

La commissione di valutazione ha espletato un'ulteriore selezione delle proposte, basate sulle caratteristiche di originalità e rispondenza agli obiettivi specifici del progetto. Sono state approvate 30 proposte (36%) tenendo, inoltre, in considerazione il grado di fattibilità, nei tempi previsti dal progetto, e l'elevata e pluriennale esperienza sull'argomento dei proponenti.

La qualità delle proposte approvate costituisce una notevole garanzia per quanto concerne la possibilità di raggiungimento degli obiettivi prefissati. E' tuttavia opportuno ricordare che il bando stesso richiedeva l'inserimento della ricerca in una proiezione triennale e che gli obiettivi specifici possono essere proficuamente raggiunti solo con una prosecuzione del finanziamento per almeno due anni successivi.

La programmazione di un nuovo bando, che includa tematiche eventualmente orientate in base agli sviluppi della ricerca nel campo delle epatiti virali, anche derivanti dal progetto stesso dell'Istituto, potrà essere effettuata dopo il 1997. Dovranno essere tenute in considerazione, per lo stanziamento dei relativi fondi, la valutazione globale del primo "Call for proposal" e le osservazioni finora effettuate del livello scientifico generalmente elevato delle proposte pervenute.

Il proseguimento dell'attività prevede la raccolta dei dati relativi al rischio di infezione da HBV ed HCV a seguito di interventi chirurgici, su una coorte di circa 800 pazienti sottoposti ad interventi ostetrico-ginecologici e ortopedici e sul rischio da patogeni ematici in ambiente odontoiatrico (studio pilota).

Nell'ambito degli studi sul controllo della vaccinazione anti-epatite B in Italia, verranno valutate l'aderenza alla schedula vaccinale e la copertura vaccinale anti-epatite B (azione coordinata con l'Osservatorio epidemiologico di Napoli) e verrà completata la raccolta dati sulla vaccinazione del personale sanitario in ospedali della Campania e dell'Emilia-Romagna. Verrà, inoltre, valutata la possibilità di estendere ad altre aree geografiche il controllo della vaccinazione anti-epatite B nei gruppi a rischio.

Verrà verificata all'interno del SEIEVA la fattibilità di uno studio sulle epatiti acute nonA-nonE. Gli obiettivi di tale studio saranno: a) l'identificazione di sier conversionsi tardive per HCV; b) la costituzione di una sieroteca relativa ai casi nonA-nonE non da farmaci; c) l'individuazione di epatiti acute classificate come virali ma attribuibili a farmaci.

L'approccio di azioni coordinate di ricerca potrà essere esteso ad alcuni argomenti di interesse virologico che richiedono una notevole focalizzazione delle risorse nella fase iniziale non compatibile con gli stanziamenti proposti

nell'ambito delle ricerche afferenti al "Call for proposals". In particolare, sarà messo a punto il protocollo dettagliato per l'attuazione di un'azione coordinata dal titolo: "Studio dei meccanismi immunopatogenetici correlati all'infezione da virus dell'epatite di tipo B nel modello sperimentale WHV/*Marmota monax*".

Il programma è basato su competenze già esistenti nel Laboratorio di virologia dell'Istituto Superiore di Sanità e in due altri laboratori dell'Università "La Sapienza" di Roma e della Divisione di malattie infettive dell'Azienda ospedaliera di Parma. Gli obiettivi specifici sono relativi alla definizione di importanti aspetti patogenetici delle infezioni da virus dell'epatite che richiedono lo sviluppo di sistemi sperimentali *in vivo* in alternativa a sperimentazioni cliniche sull'uomo. La definizione di tali aspetti patogenetici è particolarmente mirata alla valutazione di approcci innovativi nella terapia delle infezioni da virus dell'epatite di tipo B.

Altre problematiche, connesse all'efficienza dei saggi per la diagnosi delle infezioni da virus dell'epatite, potrebbero essere oggetto di azioni coordinate. In particolare il notevole progresso scientifico e tecnologico in atto, per quanto concerne l'identificazione di nuovi virus e di varianti virali e la presenza di possibili differenze geografiche, suggerisce la necessità di effettuare le valutazioni delle attuali formulazioni dei saggi diagnostici nella specifica situazione epidemiologica nazionale.

Sarà, pertanto, approntato il protocollo sperimentale per l'attuazione, nell'ambito di Centri ospedalieri e Cliniche di malattie infettive anche afferenti al SEIEVA, di una rete di raccolta di campioni sierologici in "follow-up" in relazione a casi di epatiti acute e per la preparazione di "panels" sierologici da utilizzare per il controllo dei "kit" diagnostici soggetti ad autorizzazione da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e del Ministero della Sanità.

Progetto
Prevenzione dei fattori
di rischio della salute
materno-infantile
Responsabile scientifico:
Salvatore Carta

Il settore materno-infantile costituisce un'area di intervento strategico per la salute delle popolazioni umane, come viene costantemente ribadito da tutte le Autorità sanitarie nazionali ed internazionali. L'OMS ha individuato, infatti, nel miglioramento della qualità della vita della madre e soprattutto del bambino, uno degli obiettivi sanitari prioritari a livello mondiale.

In piena sintonia, il Piano sanitario nazionale 1994-1996, con la definizione di uno specifico Progetto "Obiettivo", individua il settore materno-infantile come prioritario, ponendo l'esigenza di riqualificare i servizi e di aumentare le conoscenze sia sul piano della ricerca biomedica che su quello epidemiologico.

Negli ultimi anni, nel nostro paese, sono stati fatti grandi progressi, che hanno determinato un miglioramento generalizzato dell'assistenza alla madre e al bambino. Stiamo assistendo ad un costante calo dei tassi di natimortalità e di mortalità infantile con una modificazione del quadro della patologia infantile, dove le malattie infettive hanno iniziato ad avere una minore rilevanza rispetto alle malattie non trasmissibili.

A fronte del miglioramento generale e del costante progresso della situazione sanitaria, permangono evidenti differenze nel paese, non sempre riconducibili a differenti livelli di assistenza (ad esempio in Sardegna la mortalità perinatale è pari al 17,2 per 1.000 nati, mentre nel Trentino-Alto Adige è del 5,8); permangono, inoltre, ampie lacune di conoscenza e ampi margini per ulteriori miglioramenti alla luce di quanto avviene in altri paesi. Il fenomeno crescente della denatalità, inoltre, anche se deve essere ricondotto principalmente a cause economiche e sociali, sta facendo emergere l'importanza di rivolgere particolare attenzione allo studio dei fattori di rischio dell'infertilità umana.

Occorre considerare, infine, che gli stessi progressi e miglioramenti ottenuti hanno, a loro volta, determinato ulteriori aspetti di salute pubblica che necessitano di una

accurata valutazione (fecondazione artificiale, diagnosi prenatale, terapia intensiva neonatale e sopravvivenza di neonati di basso peso, nuove possibilità terapeutiche, ecc.).

Alla luce di quanto esposto si possono individuare sostanzialmente i seguenti interventi di ricerca a forte impronta valutativa e conseguentemente propositiva che riguardano gli aspetti più importanti: a) studiare e prevenire i possibili fattori di rischio dell'infertilità umana; b) avere un quadro dettagliato della situazione nel campo della procreazione medico-assistita in termini di sicurezza delle tecniche, diffusione e stato di salute dei nati; c) sviluppare il settore della consulenza genetica e della diagnosi prenatale per un'adeguata possibilità di prevenzione primaria e secondaria; d) studiare le cause delle ampie differenze di mortalità perinatale che permangono nel paese tra diverse aree geografiche; e) approfondire gli studi e la sorveglianza sui difetti congeniti che rappresentano oggi la principale causa di mortalità perinatale-infantile e sono causa della metà dei ritardi mentali; f) approfondire le conoscenze sia in termini di incidenza che di ricerca e prevenzione delle principali malattie genetico-metaboliche; g) conoscere il destino dei bambini affetti da handicap, sia congenito che acquisito; h) studiare i fattori di rischio delle principali malattie infantili e valutare gli interventi preventivi.

Possono essere così delineati alcuni settori di ricerca ritenuti prioritari: sterilità; infertilità; procreazione medico-assistita; gravidanza; aborto/family planning; diagnosi prenatale; diabete in gravidanza; prassi di assistenza al neonato sano e patologico; prematurità, basso peso e gemellarità; malformazioni congenite; malattie genetico-metaboliche; handicap psico-fisici; problematiche psichiatriche; vaccinazioni; allergie; precursori dei fattori di rischio della patologia dell'adulto.

L'Istituto Superiore di Sanità, quale organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale, ha sviluppato negli ultimi decenni competenze qualificate in merito ai

diversi aspetti sanitari sopracitati e possiede attualmente sia le competenze epidemiologiche e di ricerca sperimentale, sia la capacità di coordinamento di competenze esterne per proporre un progetto integrato ed organico di intervento nel settore materno-infantile.

In questo contesto trovano essenziale collocazione i registri nazionali e i sistemi di sorveglianza già avviati o coordinati dall'ISS che permettono di poter valutare le caratteristiche essenziali dei fenomeni in oggetto, le eventuali differenze di incidenza nello spazio e nel tempo, anche in relazione a programmi di intervento (prevenzione), che consentono di realizzare studi caso-controllo e di "follow-up".

Il progetto proposto si articola in quattro sottoprogetti (1. Fertilità; 2. Gravidanza; 3. Neonato; 4. Infanzia) secondo un criterio temporale; a loro volta, i sottoprogetti si articolano in linee di ricerca. Tale suddivisione offre il vantaggio di identificare in modo preciso nel territorio i servizi di sanità pubblica e i settori coinvolti nelle specifiche linee di ricerca.

Sottoprogetto "Fertilità". Il sottoprogetto riguarda una problematica che si è posta recentemente all'attenzione della sanità pubblica. Le conoscenze sulla diffusione del fenomeno e sui possibili fattori di rischio sono scarse e non esistono stime della prevalenza nel paese. Sulla base dell'esperienza internazionale è ragionevole affermare che il fenomeno dell'infertilità e subfertilità è in aumento nelle società industrializzate. In ogni caso si sta assistendo nel nostro paese ad un'esplosione di richiesta per la procreazione medico-assistita che va attentamente valutata e razionalizzata. Riguardo all'entità del fenomeno, alcune stime, che non tengono conto delle influenze socio-economiche, fanno ammontare a circa il 10% le coppie che non riescono ad avere figli.

Obiettivi generali: a) aumentare le conoscenze sui fattori di rischio dell'infertilità femminile e maschile e la prevalenza di tale condizione nella popolazione italiana; b) definire linee guida, corrette sul piano scientifico e condivise a

livello internazionale, per la standardizzazione delle procedure di diagnosi e terapia dell'infertilità che tengano conto, tra l'altro, di una valutazione del costo-beneficio; c) valutare l'efficacia e l'efficienza delle tecniche di procreazione medico-assistita e i rischi ad essa collegati nell'immediato e a distanza, sia per quanto riguarda la salute della donna che per il nato; d) sviluppare modelli sperimentali di studi etiopatogenetici in connessione con le risultanze epidemiologiche sui fattori di rischio e sviluppo di ricerche per la messa a punto di metodiche di diagnosi precoce.

Risultati previsti a breve termine: 1) stima della prevalenza dell'infertilità femminile e prime ipotesi sui fattori di rischio dell'infertilità umana; 2) primo elenco di sostanze potenzialmente tossiche per la riproduzione umana; 3) quadro sull'attività della procreazione medico-assistita in ambito nazionale; 4) protocolli di standardizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche; 5) protocolli di indagine per la valutazione dei rischi associati alla procreazione medico-assistita.

Sottoprogetto "Gravidanza". La riduzione del numero medio di figli e la tendenza all'aumento dell'età media delle donne al parto stanno determinando una sempre maggiore attenzione all'evento gravidanza, in relazione ai fattori di rischio per la salute sia della donna che del feto e del neonato. Pur essendo la gravidanza e il parto eventi naturali, stiamo assistendo ad una crescente medicalizzazione del fenomeno con il potenziale rischio di eccessi che talvolta possono comportare rischi iatrogeni.

Allo stato attuale delle conoscenze è necessaria una valutazione scientifica su quali e quante procedure diagnostiche minime ottimali siano necessarie nella gravidanza non patologica. Allo stesso tempo non è detto che tutte le gravidanze patologiche siano identificate e che, qualora identificate, ricevano un'assistenza adeguata.

Nell'ambito della gravidanza, le interruzioni volontarie rappresentano un fenomeno da seguire con particolare

attenzione in quanto, nonostante che nel paese si sia osservata una costante riduzione del fenomeno, rimangono ancora ampi spazi per un intervento di prevenzione.

Obiettivi generali: a) aumentare le conoscenze dei fattori di rischio della gravidanza patologica e delineare l'iter clinico-assistenziale per la gravidanza normale e patologica; b) consolidare linee guida a livello nazionale per l'assistenza alla gravidanza; c) evidenziare i possibili fattori di rischio prevenibili per la salute del feto e del neonato; d) valutare la qualità e l'efficacia delle tecniche di diagnosi precoce, nonché individuare nuovi marker per l'evidenziazione precoce dei difetti congeniti; e) sviluppare programmi di prevenzione delle interruzioni volontarie di gravidanza anche in relazione all'evoluzione del quadro epidemiologico.

Risultati previsti a breve termine: 1) stima campionaria delle caratteristiche dell'assistenza alla gravidanza normale; 2) aggiornamento sull'evoluzione delle interruzioni volontarie di gravidanza in Italia e preparazione di protocolli di prevenzione; 3) valutazione del rischio riproduttivo per alcuni inquinanti ambientali; 4) predisposizione di protocolli di intervento per la sorveglianza e il controllo delle gravidanze a rischio con particolare riguardo al diabete; 5) individuazione di nuovi marker per la diagnosi precoce di alcuni difetti congeniti e messa a punto delle metodiche e protocolli di indagine.

Sottoprogetto "Neonato". Molto si è fatto e si sta facendo per la salute del neonato nel mondo e nel nostro paese. La natimortalità e la mortalità neonatale sono infatti diminuite drasticamente negli ultimi decenni in Italia, grazie soprattutto all'avanzamento delle tecniche di diagnosi precoce e di interventi terapeutici. Tali miglioramenti generalizzati hanno creato però nuove esigenze sanitarie relative allo stato di salute a distanza di questi neonati. Resta la necessità di omogeneizzare le capacità di intervento su tutto il territorio secondo una logica di corretta valutazione costo-beneficio e di un intervento adeguato per la valuta-

zione e la ricerca dei fattori di rischio delle principali patologie in epoca neonatale.

Obiettivi generali: a) aumentare le conoscenze sulle cause che inducono differenze territoriali di frequenza di natimortalità e morbosità, studiarne la distribuzione e i possibili fattori di rischio; b) contribuire alla conoscenza dei fattori di rischio e della prognosi dei nati ad alto rischio, quali quelli di peso molto basso o con difetti congeniti; c) valutare il grado di assistenza al neonato sano e patologico; d) fornire un quadro complessivo ed esauriente sullo stato di salute dei nati e sulle principali esigenze sanitarie nel settore, contribuire alla standardizzazione delle metodiche di diagnosi e terapia; e) sviluppare modelli sperimentali di studi etiopatogenetici connessi a risultanze epidemiologiche sui principali fattori di rischio; f) valutare i determinanti ambientali della qualità del latte materno.

Risultati previsti a breve termine: 1) valutazione delle principali cause di rischio per la mortalità e la morbosità neonatale con analisi delle differenze territoriali; 2) quadro epidemiologico delle malformazioni congenite in Italia sulla base di tutti i dati disponibili dai registri periferici; 3) descrizione geografica a livello nazionale dell'incidenza delle patologie genetico-metaboliche e valutazione dell'efficienza dei servizi assistenziali, implementazione degli studi caso-controllo e di "follow-up"; 4) protocolli di standardizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche; 5) protocolli di indagine per "allarmi" connessi all'aumento di specifici difetti congeniti rilevati dai registri nazionali.

Sottoprogetto "Infanzia". Negli ultimi anni si sta assistendo ad un cambiamento del quadro della patologia infantile. Alcune malattie infettive, per la diffusione sempre più estesa della profilassi vaccinale, sono scomparse o vanno riducendosi drasticamente. Altre risultano diminuite in seguito al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche. Di fatto, malattie di origine non infettiva

hanno iniziato ad assumere, percentualmente, una sempre maggior rilevanza rispetto alle infettive.

Non disponiamo di valutazioni precise sulla prevalenza di patologie nell'infanzia. D'altra parte, sempre più si è consapevoli che la prevenzione delle patologie cronicodegenerative dell'adulto deve avvenire con una corretta impostazione degli stili di vita in epoca infantile. Occorre, allo stato attuale, definire quale sia l'evoluzione dei fenomeni patologici osservati alla nascita.

Obiettivi generali: a) valutare la qualità delle attuali strategie vaccinali e l'effettiva copertura delle popolazioni bersaglio, rivalutare i servizi per migliorarne l'efficacia e l'efficienza; b) stimare la prevalenza di bambini con handicap congenito ed acquisito, valutare il livello di assistenza e la quota dei bisogni inevasi; c) studiare l'epidemiologia di specifiche patologie sia per quel che riguarda l'incidenza e prevalenza che l'assistenza; d) valutazioni dei precursori dei fattori di rischio delle principali patologie dell'età adulta, inclusa la patologia psichiatrica.

Risultati previsti a breve termine: 1) estensione del sistema di sorveglianza sulle coperture vaccinali e prime stime delle stesse, valutazione delle strategie vaccinali e loro riqualificazione; 2) prime stime della prevalenza dell'handicap in Italia; 3) definizione del quadro epidemiologico di alcune principali patologie come l'ipertensione infantile, le allergie, le paralisi flaccide e i tumori.

Le linee di ricerca contenute nel progetto sono in larga parte già avviate o in corso di sviluppo nell'ISS con la cooperazione di Centri specializzati universitari e/o ospedalieri e con altre strutture del Servizio sanitario nazionale. Il progetto intende dare un potenziamento e un impulso allo sviluppo di tali settori di ricerca.

L'articolazione in linee di ricerca epidemiologiche e sperimentali potenzierà le possibilità di ricerca, offrendo riscontro sperimentale alle evidenze epidemiologiche e viceversa.

Progetto
Programma per il controllo
e la sorveglianza
di *Aedes albopictus* in Italia
Responsabile scientifico:
Giancarlo Majori

Inoltre, i quattro sottoprogetti rappresentano aree di intervento ben delineate, nell'ambito delle quali ciascuna linea di ricerca potrà giovare dell'esperienza e delle conoscenze maturate dalle altre.

Il progetto è dimensionato per uno sviluppo pluriennale e sarà possibile, periodicamente, definire e riqualificare obiettivi specifici sulla base delle acquisizioni raggiunte.

Le attività svolte nell'ambito del progetto hanno riguardato:

1) *Coordinamento delle segnalazioni e diagnostica.* E' continuata l'azione di conferma diagnostica e di coordinamento delle segnalazioni in Italia. Focolai sparsi di *Aedes albopictus* sono attualmente presenti sul territorio di 10 regioni, interessando 19 province, 66 comuni e 27 aziende sanitarie locali competenti per territorio.

2) *Affinamento della rete di sorveglianza.* E' stata ulteriormente capillarizzata la rete di sorveglianza sul territorio nazionale, mediante il coinvolgimento di altre strutture del Servizio sanitario nazionale.

3) *Attivazione delle convenzioni per la creazione di Centri di riferimento nelle aree maggiormente interessate dal problema.* Sono state attivate 3 convenzioni di durata annuale con gli enti collaboratori del programma, precedentemente identificati presso le seguenti istituzioni:

- Istituto di entomologia agraria dell'Università di Padova per il Veneto;
- Museo civico di storia naturale di Genova per la Liguria;
- Istituto zooprofilattico sperimentale di Brescia per la Lombardia.

4) *Produzione di linee guida per la sorveglianza e il controllo.* Sono state elaborate linee guida per la sorveglianza e il controllo di *Ae. albopictus* in Italia. Questo materiale, raccolto in un volume edito nei *Rapporti ISTISAN*, si rivolge agli operatori dell'SSN, fornendo loro le basi tecnico-scientifiche per la pianificazione, la realizzazione e la valutazione dei programmi di sorveglianza e controllo della zanzara.

5) *Valutazione dei livelli di sensibilità agli insetticidi.* La sensibilità di 5 popolazioni italiane di *Ae. albopictus*, sottoposte da circa 3 anni a trattamenti stagionali antilarvali con esteri fosforici, è stata valutata mediante saggi di laboratorio. La popolazione proveniente da Genova e le due provenienti dalla provincia di Bologna hanno mostrato piena sensibilità al temephos e al chlorpyrifos, mentre le due popolazioni provenienti dalla provincia di Padova, pur rimanendo pienamente sensibili, hanno mostrato una lieve riduzione dei livelli di sensibilità, rispetto ad una popolazione saggiata nella stessa area nel 1992.

6) *Attività di ricerca.* Sono ancora in corso di svolgimento le seguenti attività di ricerca: a) suscettibilità delle popolazioni italiane di *Ae. albopictus* ad agenti patogeni (arbovirus); b) effetti del rame metallico sullo sviluppo larvale; c) variabilità del DNA mitocondriale nelle diverse popolazioni italiane.

In merito alle prospettive future, il progetto si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

1) Ulteriore capillarizzazione della rete di sorveglianza, con estensione alle regioni dove ancora non sono state segnalate colonie di *Aedes albopictus*, per incrementare l'azione di ricerca attiva dei focolai d'infezione.

2) I centri collaboratori sopra nominati, fungendo da braccio tecnico dei rispettivi assessorati regionali alla sanità (servizi di igiene pubblica), forniranno consulenza scientifica alle aziende sanitarie locali competenti per territorio nelle aree infestate, per la sorveglianza e il controllo di *Aedes albopictus* nella stagione in corso.

In particolare saranno effettuate:

a) la sorveglianza dei focolai d'infestazione già conosciuti (mappatura delle colonie presenti sul territorio della regione, monitoraggio dello spostamento, verifica periodica dei livelli di densità delle alate);

b) l'individuazione di nuovi focolai, mediante ricerca

attiva nelle aree definite "a rischio" (censimento dei depositi di copertoni, di rottamazione auto, ecc.).

3) Saranno effettuati periodicamente saggi biologici per valutare i livelli di sensibilità e/o la resistenza delle popolazioni di *Aedes albopictus* al termine di cicli di trattamento con insetticidi fosfororganici e piretroidi.

4) Saranno proseguite le attività di ricerca esposte al punto 6 della precedente sezione.

5) Annualmente sarà organizzato un convegno, nazionale o internazionale, per fare il punto della situazione insieme ai maggiori esperti del settore.

6) Saranno prodotti nuovi sussidi tecnici, anche audiovisivi, per gli operatori impegnati nelle attività di sorveglianza e controllo previste dal programma.

Progetto
Programmi di verifica
e revisione di qualità
dell'assistenza sanitaria
e delle iniziative volte
all'accreditamento
delle strutture sanitarie
Responsabile scientifico:
Pier Luigi Morosini

Finora si è potuto usufruire solo di una parte ridotta del finanziamento (circa il 10%). Si è attivato un rapporto continuativo con l'Istituto "Mario Negri" per la diffusione di strategie sanitarie basate sull'approccio noto come "evidence based medicine". In particolare, l'ISS partecipa al progetto TRiPSS (trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica sanitaria), coordinato dal Centro italiano "Cochrane", che ha sede presso l'Istituto "Mario Negri".

Si sono, inoltre, predisposti i questionari per la rilevazione delle iniziative di verifica e revisione di qualità (VRQ) degne di diffusione e per la descrizione dei sistemi di VRQ nelle aziende sanitarie e sono stati avviati i contatti con gli enti di ricerca a cui affidare la realizzazione pratica di tali indagini.

Si sono iniziati i lavori di promozione di programmi di accreditamento tra pari (che, per distinguerli dall'accreditamento istituzionale ex DLvo 502 e 517, si potrebbero anche chiamare "scambi di visite di consulenza reciproca"). E' stato realizzato un convegno di presentazione delle iniziative relative all'accreditamento tra pari nelle residenze